

AUS DER UNIVERSITÄTSFRAUENKLINIK BASEL

(Direktor: Prof. Dr. Th. Koller)

ARBEIT UNTER DER LEITUNG VON

PROF. DR. W. R. MERZ, I. OBERARZT

Der Einfluss
von Panthesin und Hydergin auf die Blutgerinnung
in vivo und in vitro

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

JOACHIM HESS

von New York, USA

119520

AUS DER UNIVERSITÄTSFRAUENKLINIK BASEL

(Direktor: Prof. Dr. Th. Koller)

ARBEIT UNTER DER LEITUNG VON

PROF. DR. W. R. MERZ, I. OBERARZT

Der Einfluss
von Panthesin und Hydergin auf die Blutgerinnung
in vivo und in vitro

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von
JOACHIM HESS
von New York, USA

Buchdruckerei Berchten, Basel 1960

Von der Medizinischen Fakultät Basel
genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. Th. Koller
Tag der Promotion: 24. Dezember 1958



Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
2. Einfluss von das vegetative Nervensystem beeinflussenden Pharmaka wie Panthesin und Hydergin	9
3. Eigene Versuche	13
I. Einfluss von Panthesin auf die Blutwerte in vitro	15
II. Einfluss von Hydergin auf die Blutwerte in vitro	21
III. Einfluss von Panthesin auf die Blutwerte in vivo	25
IV. Einfluss von Hydergin auf die Blutwerte in vivo	27
4. Literatur	31

1. Einleitung

Zum besseren Verständnis des möglichen Einflusses von Panthesin* und Hydergin** auf die Thromboseentstehung möchten wir zu Beginn die aus der Literatur bekannten, zum Teil sich widersprechenden Ergebnisse über Zusammenhänge zwischen dem vegetativen Nervensystem bzw. seiner Pharmaka und der Gerinnungsbereitschaft bzw. Thromboseerkrankung kurz zusammenfassen.

1. *Caithaml, Koller, Koncz und Marggraf, Leriche, Merz, Naegeli und Matis, Rappert, Ritter*¹ nehmen an, dass die Thrombose meistens eine Allgemeinerkrankung ist, an der sich möglicherweise eine zentrale vegetative Dysfunktion beteiligt. Die Thrombose wird als das Endergebnis einer allgemeinen, vegetativ gesteuerten Reaktion dargestellt, die zur Veränderung verschiedener Gerinnungsfaktoren, wie z. B. Prothrombinspiegel, Antithrombintiter, Vitamin K-Spiegel usw. führt.

2. *Aoyama* hat nachzuweisen versucht, dass es ein Blutgerinnungszentrum im Zwischenhirn gibt.

3. Zu den exogenen Faktoren, welche die Thrombose auslösen, gehören diejenigen, die auf das vegetative Nervensystem einwirken. Wie *v. Kaulla, Leibedseder* sowie *Perlick* und Mitarbeiter zeigten, wird durch *adrenergische Reize* die Gerinnungstendenz erhöht, durch *cholinergische Reize* herabgesetzt. Angst, «apprehension», «nervous stress», Haemorrhagie wirken erhöhend. Die Adrenalinausschüttung in den Kreislauf erzeugt nebst ihrer gefäßkontrahierenden Wirkung eine gesteigerte Gerinnungstendenz und wird bei Verletzungen als physiologischer Schutzmechanismus angesehen. Weiter konnte nachgewiesen werden, dass die Thrombocyten direkt mit Vermehrung reagieren bei Verabreichung von Substanzen wie Epinephrin und Histamin; bei den Versuchen von *Peters* kam es zu einer starken Vermehrung innert 5 Minuten, die eine Stunde anhielt.

4. Im Gegensatz zu den oben erwähnten Befunden steht die von *Peters* und Mitarbeitern gemachte Beobachtung, dass am Nachmittag bestimmte Gerinnungszeiten infolge des vorherrschenden Sympathicotonus länger sind als vormittags.

5. Nach *Ritter*² ist auch der Einfluss der Innervation auf die Permeabilität der Gefäßwandung von besonderer Bedeutung. Es ist ferner von *Leriche*

* Handelsname (SANDOZ A.G., Basel) für p-Aminobenzoyl-N-diaethylleucinol-methansulfonat.

** Handelsname (SANDOZ A.G., Basel) für Dihydroergocornin-Dihydroergocristin-Dihydroergokryptin-methansulfonat.

gezeigt worden, dass einzelne Gefäßgebiete sich hinsichtlich ihrer Permeabilität nach Beseitigung des Sympathicus ganz verschieden verhalten.

6. *Koncz* und *Marggraf* haben durch neuere Untersuchungen den Zusammenhang der vegetativen Innervation mit thrombogenetisch beteiligten Faktoren erwiesen. In Versuchen an Kranken mit peripheren Durchblutungsstörungen fand sich bei Sympathicus-Ausschaltung einer Extremität eine deutliche Gerinnungsverzögerung, die durch eine meist starke Erhöhung des Thrombin-Inhibitors zustande kam. Diese Tatsache kann einmal dadurch erklärt werden, dass die in der Nachbarschaft der Gefäße vorkommenden *Ehrlich'schen* Mastzellen nach Blockierung des Sympathicus mehr Heparin bilden oder ausschütten; ob die oben erwähnte Permeabilitäts-Änderung der Gefäße auch eine Rolle spielt, steht offen.

Als klinisch-pathologisches Beispiel einer Beteiligung des vegetativen Nervensystems sei das Thrombosebild der Phlegmasia alba dolens erwähnt, die von reflektorischen Arterien spasmen und einer Blässe der Haut begleitet wird.

Diese sehr spärlichen Angaben in der Literatur über die direkte Beeinflussung der Blutgerinnung durch das vegetative Nervensystem haben uns veranlasst, in vivo- und in vitro-Versuche anzustellen, um die Einwirkung von Panthesin und Hydergin auf die Blutgerinnung zu erfassen.

7. *Keller* untersuchte verschiedene Gerinnungswerte unmittelbar vor und nach geburtshilflich-gynäkologischen Operationen, wobei der Einfluss des Eretismus von Psyche und vegetativem Nervensystem sich wahrscheinlich auswirken: im allgemeinen wurde eine Gerinnungstendenz beobachtet.

2. Einfluss von das vegetative Nervensystem beeinflussenden Pharmaka wie Panthesin und Hydergin*

Bei der Anwendung von Hydergin in Kombination mit einem Anaestheticum wie Panthesin zur Behandlung und Prophylaxe der Thrombose soll der Gerinnungsvorgang nicht so sehr in loco wie hauptsächlich durch übergeordnete Zentren beeinflusst werden (*Rappert*^{1, 2}, *W. R. Hess, Althoff*).

Panthesin bewirkt (*Rothlin*¹, *Sigg, Rappert*³):

Analgesie

spasmolytische Wirkung auf glatte und quergestreifte Muskulatur

Ganglienblockade

Antihistaminische Wirkung

Unterbrechung der Nervenleitung durch Verhinderung der Depolarisation

Verzögerung der Blutgerinnung

totale und vorübergehende Abschaltung der hohen gestörten Zentren, dadurch Auftreten einer ungestörten peripheren Automatik.

Hydergin besteht aus gleichen Teilen Dihydroergocristin, Dihydroergokryptin, Dihydroergocornin (*Stoll und Hofmann*). Es hat folgende pharmakodynamische Eigenschaften (*Rothlin*², *Rothlin und Bircher, Rothlin und Cerletti*³):

1. Beeinflussung zentral-nervöser Funktionen:

- a) Senkung des Gefäßtonus und des Blutdrucks,
- b) Reflexdämpfung (propriozeptive Kreislaufreflexe, Temperatur-, Valsalva- und orthostatische Reflexe),
- c) bradykarde Wirkung durch zentrale Vagusreizung (Einstellung des Herzens auf den «Schongang»),
- d) dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem, nachgewiesen durch Verhütung der experimentellen audiogenen Hypertonie (*Rothlin, Cerletti und Emmenegger*), die Beruhigung des Bewegungsautomatismus von Tanzmäusen (*Rothlin und Cerletti*²) und die Potenzierung der Wirkung von Schmerzstillungs- und Beruhigungsmitteln (*Rothlin und Cerletti*¹, *Semmler und David*).

2. Periphere Wirkung:

Adreno-sympathicolytische Wirkung, z. B. Hemmung der adrenergisch bedingten Gefäßkonstriktion und Senkung des adrenergisch gesteigerten Blutdrucks, Stoffwechsels und Blutzuckers.

* Panthesin und Hydergin wurden uns von der Herstellerfirma SANDOZ A.G., Basel, zur Verfügung gestellt, und wir möchten hier dafür unseren besten Dank aussprechen.

Will man diese mannigfaltigen Eigenschaften von Hydergin auf einen gemeinsamen Nenner bringen, so würde man es als «Antistressor» oder — in der Terminologie von W. R. Hess — als ein die ergotropen Funktionen dämpfendes Pharmakon bezeichnen.

Folgende Autoren haben sich mit dem Einfluss von Anaesthetica und von das vegetative Nervensystem beeinflussenden Substanzen auf das Thrombosegeschehen beschäftigt:

a) Es sei einleitend gesagt, dass *v. Kaulla*^{2,3} experimentelle Arbeit über die Einwirkung verschiedener Stoffe auf den Prothrombinspiegel leistete und u. a. feststellte, dass derselbe manchmal durch den Zusatz von Procain gesenkt wird.

b) *Rappert* war der erste Autor, der die praktische Anwendung von Procain, Panthesin und Hydergin in der Behandlung und Prophylaxe der Thrombose versuchte. Er verabreicht die Anaesthetica hauptsächlich in Form von intravenösen Infusionen oder auch intramuskulären Injektionen, und zwar Procain oder Panthesin — zwei Medikamente, die sich im Prinzip gleich verhalten (vgl. auch *Caithaml*¹). Die Verschiedenheit lag nur in der besseren Verträglichkeit von Panthesin; bei gleicher Wirkungs-dosis weist Panthesin eine relativ halb so grosse Toxizität auf wie Procain (vgl. ferner *Klupp* und *Mlczoch, Fleckenstein* und *Hardt*).

c) *Zetler* konnte zeigen, dass Histamin auch noch lange nach seiner Verabreichung die Blutgerinnungszeit verkürzt und dass Antihistaminica diese Verkürzung auch bei nachträglicher Injektion aufheben; wird dagegen das Antihistaminicum vor dem Histamin injiziert, so tritt diese Verkürzung der Blutgerinnungszeit gar nicht auf. Verabreicht man nur Antihistaminica, so kommt es zu einer Verlängerung der Blutgerinnungszeit. Der Autor schliesst aus seinen Untersuchungen folgendes: «Es muss die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass Antihistamin und Histamin sich bei einem bestimmten günstigen Mengenverhältnis, etwa unter Mitwirkung eines Plasmabestandteiles, zu einer Kombinationsverbindung vereinigen, die auf die Blutgerinnung verzögernd einwirkt.» Eine solche Einflussnahme wäre auch auf den Prothrombinspiegel möglich.

d) Ferner sind die Einwirkungen von Panthesin auf die Gesamtheit der vegetativen Leistungen zu erwähnen. Die Einstellung der meisten Autoren, die sich mit diesem Problem befasst haben, lässt sich am besten mit den Worten *Althoff's* präzisieren: «Alle diese Beobachtungen beweisen, dass es sich bei diesen Wirkungen der Procain-Infusion nicht um eine Sympathicuslähmung handeln kann, wie vielfach angenommen wird. Unter dem Einfluss des Medikamentes kommt es infolge der Abschaltung übergeordneter Steuerungsimpulse zu selbständigen, funktionell eingegengten, peripheren Regula-

tionsvorgängen mit erhaltener, wenn auch wenig anpassungsfähiger Sympathicus- und Parasympathicusansprechbarkeit».

Die intravenöse Verabreichung von Anaesthetica ist nach *Rappert*³ die Methode der Wahl bei jenen Krankheiten, bei denen die *spasmolytische* Wirkung erwünscht wird und zwar:

- a) Raynaud'sche Erkrankung
- b) massive Lungenembolie.

Weiterhin bei jenen Krankheiten, bei denen die *zentrale* Wirkung der Anaesthetica eine ausschlaggebende Rolle spielen soll, wie:

- a) Phlebothrombose und Thrombophlebitis der Venen; Spätfolgen der Thrombose
- b) Thrombose von Arterien
- c) Thromboangiitis obliterans.

Die Gefässerweiterung in der erkrankten Extremität, die durch die spasmolytische und ganglienblockierende Wirkung hervorgerufen wird, hat eine bessere Durchblutung zur Folge, ohne direkten Einfluss auf die Blutgerinnung selbst. In der mit der Thrombose befallenen Extremität ist, wie schon erwähnt, die zuführende Arterie eng bzw. spastisch. Durch die Lokalanaesthetica kommt es zu einer Aufhebung der Verengung von Venen und Arterien und dadurch zu einer Behebung der Stase, welche für die Thromboseentstehung von ausschlaggebender Bedeutung ist. Jedoch sollte der möglicherweise gegen die Mobilisation eines Thrombus sich richtende Gefäßspasmus im Auge behalten werden.

Ochsner und *De Bakey* sind der Ansicht, dass ohne Erkrankung des arteriellen Gefäß-Schenkels eine venöse Störung unmöglich ist. Die analgetische Wirkung der Anaesthetica ist für den Patienten angenehm; die Gefäßspasmen, die auf reflektorischem Wege durch die Schmerzen entstehen, werden ebenfalls behoben.

Die sichere Antihistaminwirkung ist aber ein wesentlicher Faktor bei der Behandlung der Thrombose und dürfte eine noch viel grössere Rolle spielen, besonders in den Fällen, in welchen die Thromboseentstehung z.T. als allergische Reaktion angenommen wird.

e) Die Einwirkung der Anaesthetica auf die Gesamtheit der vegetativen Leistungen ist nicht nachgewiesen, aber mit ziemlicher Sicherheit anzunehmen. *Rappert*⁵ ist der Meinung, dass dieses Moment bei der Thrombosebehandlung eine wesentliche Rolle spielt. Das gestörte Zentrum wird entweder gegenüber der Noxe abgeschirmt oder vorübergehend ausgeschaltet. Die tiefer liegenden autonomen Zentren beginnen nun ihr ungestörtes Spiel,

da anscheinend die Noxe in der vielleicht weniger empfindlichen Peripherie nicht wirksam ist. Es kommt zu einem neuerlichen Einspielen des vegetativen Gleichgewichtes, das ungefähr der Norm entspricht.

f) Die von *Rappert* aufgestellten Laboratoriumsbefunde bei der Thrombosebehandlung mit Anaesthetica seien hier im kurzen wiedergegeben: In allen Fällen wurde ein Absinken des *Prothrombinspiegels* beobachtet; der Verlauf war verschieden: Entweder sofortiger Abfall mit allmählichem Wiederanstieg oder sofortiges Ansteigen mit nachträglichem kräftigem Abfall. Der Prothrombinspiegel konnte nie tiefer als auf 40 % der Norm gesenkt werden. Sogar mit einer hohen Dosierung von Panthesin (6 stündlich Infusion mit 1,0 g) betrug der tiefste gemessene Wert noch 50 %.

Kresbach und *Sailer* kamen jedoch zum Schluss, dass unter der Therapie mit Panthesin/Hydergin die Gerinnungswerte keine fassbare Änderung aufweisen. Bei gleichzeitiger Gabe von Panthesin/Hydergin und Marcoumar liess sich daher auch keine Beeinflussung des Marcoumar-Effektes zeigen.

Beobachtungen über die *Fibrinolyse* wurden von *Rappert* sowie von *Deutsch* und *Leeb* aufgestellt. Durch die Panthesin-Behandlung von Thrombosen kam es bei mehreren Patienten zu einer Fibrinolyse.

3. Eigene Versuche

Es wird der Einfluss von Panthesin und Hydergin auf verschiedene Gerinnungswerte bei schwangeren und nicht schwangeren Frauen *in vitro* und *in vivo* geprüft. Insgesamt wurden 400 Einzelbestimmungen bei 25 Patientinnen durchgeführt.

Versuchsordnung und Methodik

Für die *in vitro*-Versuche wird Oxalatblut und Vollblut ohne Zusatz von gesunden, schwangeren Frauen und gesunden, nicht schwangeren Frauen entnommen und damit die Gerinnungszeit nach *Fonio*, die Gerinnungszeit nach *Lee-White*, die Thromboplastinzeit und Antithrombinzeit nach *Quick* (die beiden letztgenannten Untersuchungen nur im Oxalatblut) bestimmt. Diese Tests werden gleichzeitig durchgeführt:

im Blut resp. Plasma ohne Zusatz (= Leerwert)

im Blut resp. Plasma mit Zusatz von Panthesin

im Blut resp. Plasma mit Zusatz von Hydergin

Bei den Versuchen *in vivo* dienen als Krankengut gesunde, nicht schwangere Frauen. Die Blutentnahmen erfolgen vor, eine, zwei, drei und sieben Stunden nach intramuskulärer Injektion von 5 cm³ 5 % Panthesin, von 1 cm³ Hydergin bzw. 5 cm³ Panthesin und 1 cm³ Hydergin kombiniert.

Gerinnungszeit nach Fonio

Durch Venenpunktion mit dicker Nadel wird Blut entnommen und davon sofort 10 Tropfen in eine hohlgeschliffene Jenaer-Blockschale gezählt, die in eine Petrischale auf leicht feuchte Gaze gestellt und eingeschlossen wird. Die Stoppuhr wird in dem Augenblick in Funktion gesetzt, da der erste Blutstropfen in die Schale fällt. Die Gerinnung ist vollendet, wenn man die Schale aufrecht stellen kann, ohne dass das Blut nachfließt. Die Bestimmungen werden bei Zimmertemperatur ausgeführt.

Panthesin wird in einer Menge von 0,25 cm³, Hydergin in einer Menge von 0,1 cm³ den 10 Tropfen Blut zugesetzt. Um bei sämtlichen Proben das gleiche Flüssigkeitsvolumen beizubehalten, werden den Leerwerten 0,25 cm³ bzw. 0,1 cm³ NaCl physiol. (analog der Panthesin- bzw. Hydergin-Menge) beigegeben.

Bei den Versuchen mit Oxalatblut (*in vitro*) gehen wir so vor, dass wir mit 0,25 cm³ CaCl₂m/10 rekalkifizieren. Die Menge und Stärke des zugesetzten CaCl₂ ergab sich aus einer Reihe von Vorversuchen.

Es sei hier noch erwähnt, dass es bei den Gerinnungszeitbestimmungen nach *Fonio* unter Zusatz von Panthesin zu verschiedenen Erscheinungen kam.

Wir beobachteten bei manchen dieser Versuche gräuliche Schleier, welche bis zur Gerinnung anhielten und das Feststellen des Endpunktes sehr erschwerten. Die Gerinnung selber erfolgte in drei Phasen: von einer gallertartigen zu einer festen Masse und schlussendlich zum festen Koagulum. Bei der Zusammenstellung unserer Resultate sind ausschliesslich die Zeiten berücksichtigt bis zur Bildung des festen Koagulums.

Gerinnungszeit nach Lee-White

Röhrchen von 8 mm Durchmesser und 6 cm Länge werden vor der Blutentnahme mit physiologischer NaCl-Lösung ausgespült, dasselbe geschieht mit der zur Punktion zu verwendenden Spritze. In jedes Röhrchen spritze man genau 1 cm³ des Venenblutes und neige sie alle 30 Sekunden bis zur völligen Gerinnung, d. h. bis kein Blut mehr im Röhrchen nachfließt.

Panthesin wird in einer Menge von 0,25 cm³, Hydergin in einer Menge von 0,1 cm³ dem Blut zugegeben. Um bei sämtlichen Proben dasselbe Flüssigkeitsvolumen beizubehalten, werden den Leerwerten 0,25 cm³ NaCl physiol. (analog der Menge Panthesin) bzw. 0,1 cm³ NaCl physiol. (analog der Menge Hydergin) beigegeben.

Bei den Versuchen mit Oxalatblut (in vitro) wird mit 0,25 cm³ CaCl₂ m/10 rekalkifiziert.

Thromboplastinzeit

Sie erfolgt im 100 % igen, 50 % igen und 25 % igen Oxalatplasma ohne und mit Zusatz von Panthesin und Hydergin. Die beiden Präparate werden 1. direkt dem Oxalatblut, 2. nur dem Plasma beigegeben und zwar in einer Konzentration, die den vorherigen Versuchen entspricht: 5 cm³ Blut bzw. Plasma + 1,25 cm³ Panthesin (beim Leerwert + 1,25 cm³ NaCl) bzw. 5 cm³ Blut resp. Plasma + 0,5 cm³ Hydergin (beim Leerwert + 0,5 cm³ NaCl).

Antithrombinzeit

Die Gerinnungszeit des Oxalatplasmas wird gemessen nach Zusatz von Thrombin in verschiedenen Konzentrationen: 1 : 1000, 1 : 5000, 1 : 10 000, 1 : 20 000 und 1 : 30 000. Die Ergebnisse werden in einer Kurve festgelegt und der Winkel, den die erhaltene Gerade mit der Abszisse bildet, gemessen (Normalwert: 7 $\angle$).

Panthesin und Hydergin bzw. NaCl beim Leerwert werden in denselben Mengen wie bei der Thromboplastinzeitbestimmung zugefügt.

I. Einfluss von Panthesin auf die Blutwerte in vitro

Die nachfolgenden Untersuchungen an 10 Patienten über den Einfluss von Panthesin auf die Blutwerte in vitro weisen alle, wie es aus den Tabellen und Kurven ersichtlich ist, einen gerinnungsverzögernden Einfluss auf.

1. Gerinnungszeit nach Fonio:

a) Vollblut ohne Zusatz

	10 Tropfen Vollblut			
	+ 0,25 cm ³ NaCl physiol.	+ 0,25 cm ³ CaCl ₂ m/10	+ 0,25 cm ³ Panthesin 5 %	+ 0,25 cm ³ CaCl ₂ m/10 + 0,25 cm ³ Panthesin 5 %
<i>Nicht schwangere Frauen</i>				
Durchschnittswert	15'	21'	28'	23' 30"
Mittlerer Fehler	± 1' 45"	± 3' 55"	± 8'	± 5' 45"
<i>Schwangere Frauen</i>				
Durchschnittswert	12' 50"	17' 40"	20' 20"	18' 40"
Mittlerer Fehler	± 1' 15"	± 1' 20"	± 4'	± 2' 50"

b) Oxalatblut (1 : 10)

	10 Tropfen Oxalatblut	
	+ 0,25 cm ³ CaCl ₂ m/10 + 0,25 cm ³ NaCl physiol.	+ 0,25 cm ³ CaCl ₂ m/10 + 0,25 cm ³ Panthesin 5 %
<i>Nicht schwangere Frauen</i>		
Durchschnittswert	8' 50"	28'
Mittlerer Fehler	± 1' 10"	± 4' 20"
<i>Schwangere Frauen</i>		
Durchschnittswert	11'	18' 15"
Mittlerer Fehler	± 2' 15"	± 2' 30"

2. Gerinnungszeit nach Lee-White:

a) Vollblut ohne Zusatz

	1 cm ³ Vollblut			
	+ 0,25 cm ³ NaCl physiol.	+ 0,25 cm ³ CaCl ₂ m/10	+ 0,25 cm ³ Panthesin 5 %	+ 0,25 cm ³ CaCl ₂ m/10 + 0,25 cm ³ Panthesin 5 %
<i>Nicht schwangere Frauen</i>				
Durchschnittswert	5' 30"	7' 30"	14' 40"	15' 30"
Mittlerer Fehler	± 30"	± 1' 20"	± 2' 40"	± 2'
<i>Schwangere Frauen</i>				
Durchschnittswert	7'	10' 10"	13' 10"	14' 10"
Mittlerer Fehler	± 20"	± 30"	± 30"	± 1' 50"

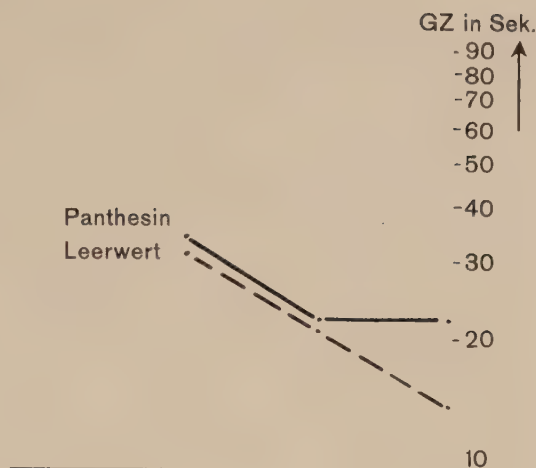
b) Oxalatblut (1 : 10)

	1 cm ³ Oxalatblut	
	+ 0,25 cm ³ CaCl ₂ m/10 + 0,25 cm ³ NaCl physiol.	+ 0,25 cm ³ CaCl ₂ m/10 + 0,25 cm ³ Panthesin 5 %
<i>Nicht schwangere Frauen</i>		
Durchschnittswert	3'	11' 30"
Mittlerer Fehler	± 30"	± 2'
<i>Schwangere Frauen</i>		
Durchschnittswert	5' 30"	9' 20"
Mittlerer Fehler	± 45"	± 55"

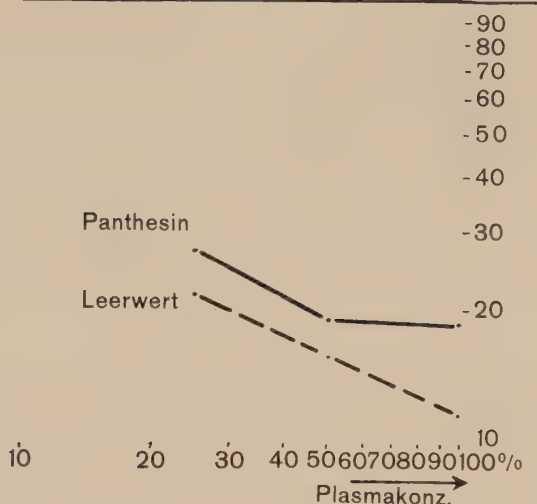
3. Thromboplastinzeit

Zu 5 cm³ Oxalatblut geben wir 1,25 cm³ *Panthesin* und bestimmen die Thromboplastinzeit im 100 %igen, 50 %igen und 25 %igen Plasma. Dem Kontrollwert wird die gleiche Menge NaCl physiol. beigelegt. Die Resultate der Verdünnungen werden auf doppelt logarithmischem Papier festgehalten. Der Einfluss des Panthesin ist aus folgenden Abbildungen ersichtlich.

*Oxalatblut von
nicht schwangeren Frauen*



*Oxalatblut von
schwangeren Frauen*

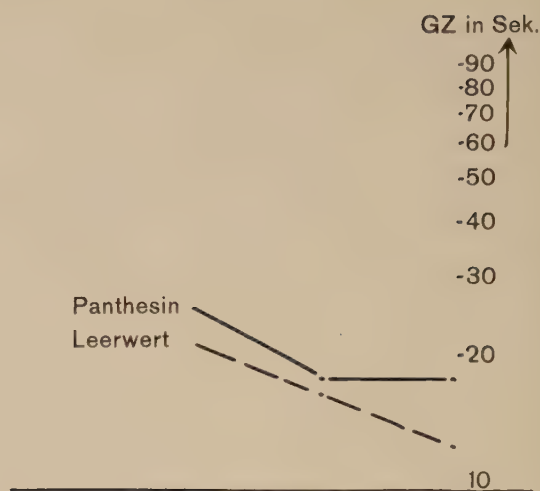


Es soll weiterhin geprüft werden, ob die Wirkung die gleiche ist, wenn Panthesin direkt dem Plasma und nicht, wie in den soeben gezeigten Versuchen, dem Blut zugefügt wird.

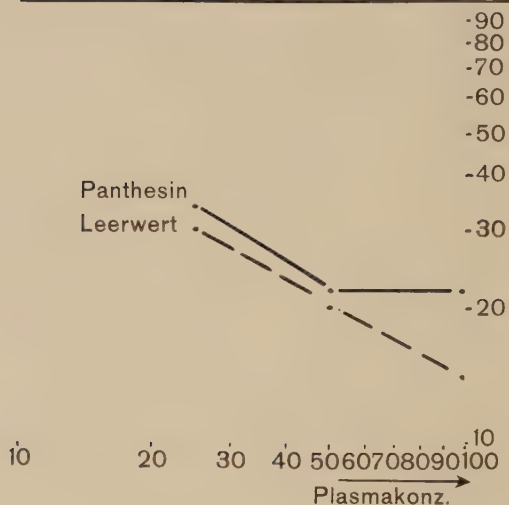
Zu 5 cm³ Oxalatplasma geben wir 1,25 cm³ Panthesin resp. NaCl physiol. beim Kontrollwert. Die folgenden Abbildungen zeigen das Ergebnis.

Wie aus den Kurven zu sehen ist, bleibt die Wirkung von Panthesin auf die Thromboplastinzeit gleich stark, ob es dem Vollblut oder erst dem Plasma beigelegt wird.

*Oxalatplasma von
nicht schwangeren Frauen*



*Oxalatplasma von
schwangeren Frauen*

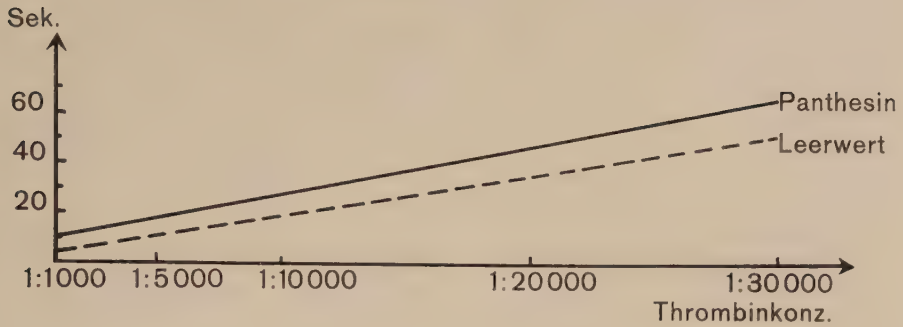


4. Antithrombinzeit

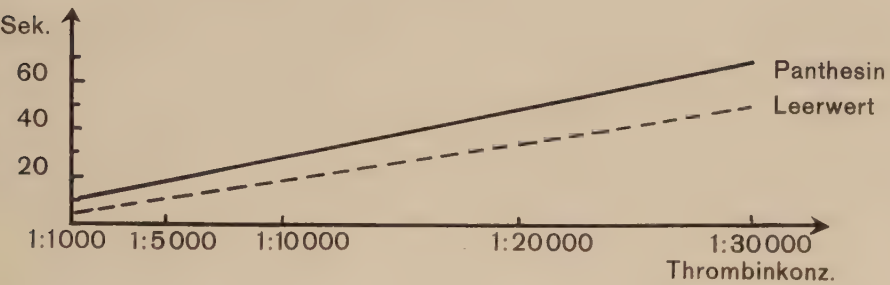
Die Gerinnungszeit wird nach Zugabe von verschiedenen Thrombinkonzentrationen zum Vollblut bzw. Plasma gemessen.

Zu 5 cm³ Oxalatvollblut pipettieren wir 1,25 cm³ *Panthesin* bzw. NaCl physiol. beim Leerwert. Die folgenden Abbildungen illustrieren den Einfluss des *Panthesin*.

Vollblut von nicht schwangeren Frauen



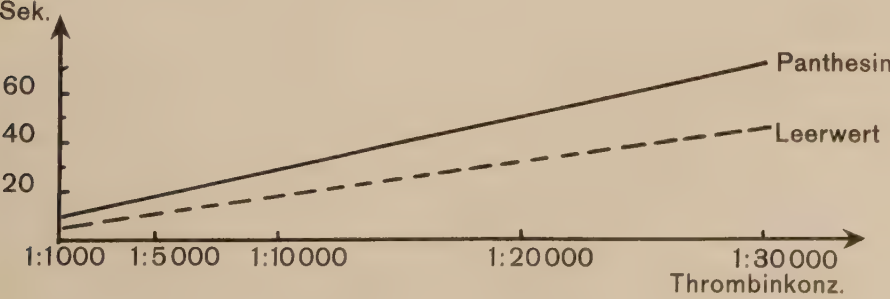
Vollblut von schwangeren Frauen



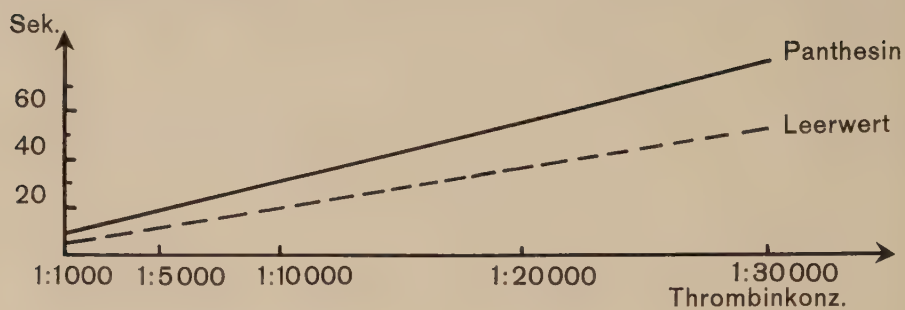
Auch hier untersuchen wir, ob sich evtl. Unterschiede der Werte zeigen durch direktes Zufügen des *Panthesin* zum Plasma und nicht, wie in der vorherigen Versuchsserie, zum Vollblut.

Zu 5 cm³ Plasma geben wir 1,25 cm³ *Panthesin* bzw. NaCl physiol. beim Leerwert. Das Ergebnis ist das gleiche wie bei den Versuchen mit Vollblut.

Plasma von nicht schwangeren Frauen



Plasma von schwangeren Frauen



II. Einfluss von Hydergin auf die Blutwerte in vitro

Wie aus den nachfolgend angeführten Ergebnissen zu entnehmen ist, hat Hydergin in vitro keinen eindeutigen Einfluss auf die Gerinnungswerte.

1. Gerinnungszeit nach Fonio:

a) Vollblut ohne Zusatz

	10 Tropfen Vollblut			
	+ 0,1 cm ³ NaCl physiol.	+ 0,25 cm ³ CaCl ₂ m/10	+ 0,1 cm ³ Hydergin	+ 0,25 cm ³ CaCl ₂ m/10 + 0,1 cm ³ Hydergin
<i>Nicht schwangere Frauen</i>				
Durchschnittswert	16' 40"	27' 50"	13' 20"	36' 15"
Mittlerer Fehler	± 30"	± 20"	± 50"	± 5"
<i>Schwangere Frauen</i>				
Durchschnittswert	13' 25"	25' 20"	14' 30"	25' 15"
Mittlerer Fehler	± 5"	± 1' 50"	± 0	± 1' 15"

b) Oxalatblut (1 : 10)

	10 Tropfen Oxalatblut	
	+ 0,25 cm ³ CaCl ₂ m/10 + 0,1 cm ³ NaCl physiol.	+ 0,25 cm ³ CaCl ₂ m/10 + 0,1 cm ³ Hydergin
<i>Nicht schwangere Frauen</i>		
Durchschnittswert	13'	11' 40"
Mittlerer Fehler	± 40"	± 15"
<i>Schwangere Frauen</i>		
Durchschnittswert	14' 35"	12' 40"
Mittlerer Fehler	± 35"	± 2' 5"

2. Gerinnungszeit nach Lee-White:

a) Vollblut ohne Zusatz

	1 cm ³ Vollblut			
	+ 0,1 cm ³ NaCl physiol.	+ 0,25 cm ³ CaCl ₂ m/10	+ 0,1 cm ³ Hydergin	+ 0,25 cm ³ CaCl ₂ m/10 + 0,1 cm ³ Hydergin
<i>Nicht schwangere Frauen</i>				
Durchschnittswert	5' 40"	8' 45"	6' 30"	10' 15"
Mittlerer Fehler	± 10"	± 0	± 0	± 30"
<i>Schwangere Frauen</i>				
Durchschnittswert	8'	11' 45"	8' 30"	12'
Mittlerer Fehler	± 0	± 0	± 0	± 0

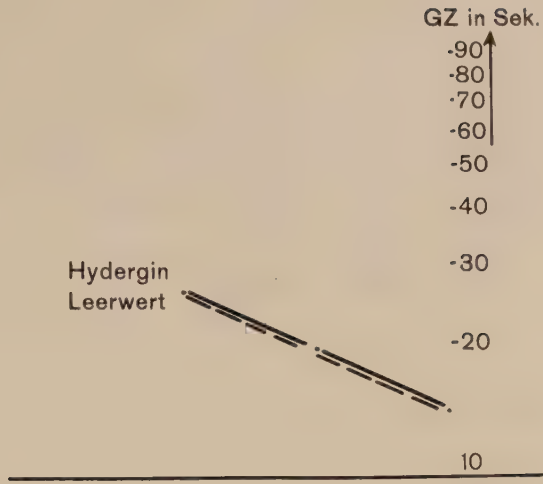
b) Oxalatblut (1 : 10)

	1 cm ³ Oxalatblut	
	+ 0,25 cm ³ CaCl ₂ m/10 + 0,1 cm ³ NaCl physiol.	+ 0,25 cm ³ CaCl ₂ m/10 + 0,1 cm ³ Hydergin
<i>Nicht schwangere Frauen</i>		
Durchschnittswert	4' 45"	4' 50"
Mittlerer Fehler	± 15"	± 35"
<i>Schwangere Frauen</i>		
Durchschnittswert	4' 45"	5' 40"
Mittlerer Fehler	± 0	± 1' 40"

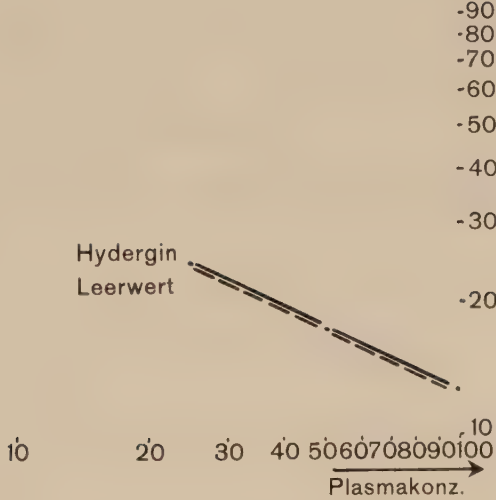
3. Im weiteren soll der Einfluss von *Hydergin* auf die Thromboplastinzeit geprüft werden. Zu 5 cm³ Oxalatblut geben wir 0,5 cm³ *Hydergin* bzw. NaCl physiol. beim Leerwert.

Die Resultate sind in den folgenden Abbildungen zusammengefasst.

Nicht schwangere Frauen



Schwangere Frauen



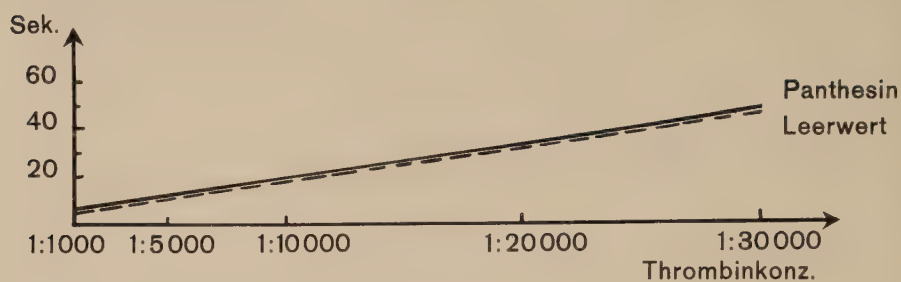
Wie aus den Abbildungen zu entnehmen ist, hat Hydergin keinen Einfluss auf die Thromboplastinzeit.

4. Ob *Hydergin* einen Einfluss auf die Antithrombinzeit hat, sei in den folgenden Versuchen demonstriert.

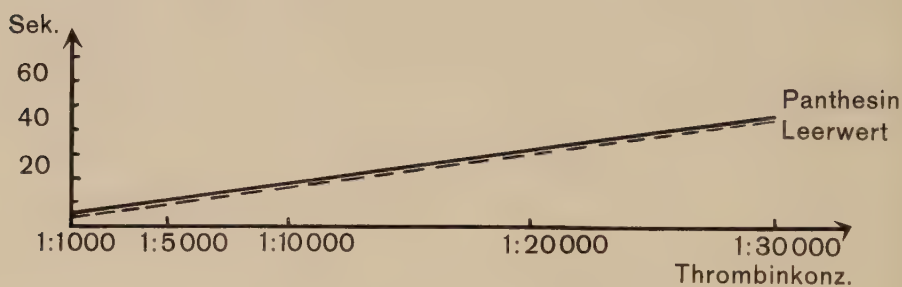
Hydergin wird in einer Menge von 0,5 cm³ zu 5 cm³ Vollblut gegeben (beim Leerwert 0,5 cm³ NaCl physiol.)

Wie aus den Abbildungen ersichtlich ist, hat *Hydergin* keinen Einfluss auf die Antithrombinzeit.

Nicht schwangere Frauen

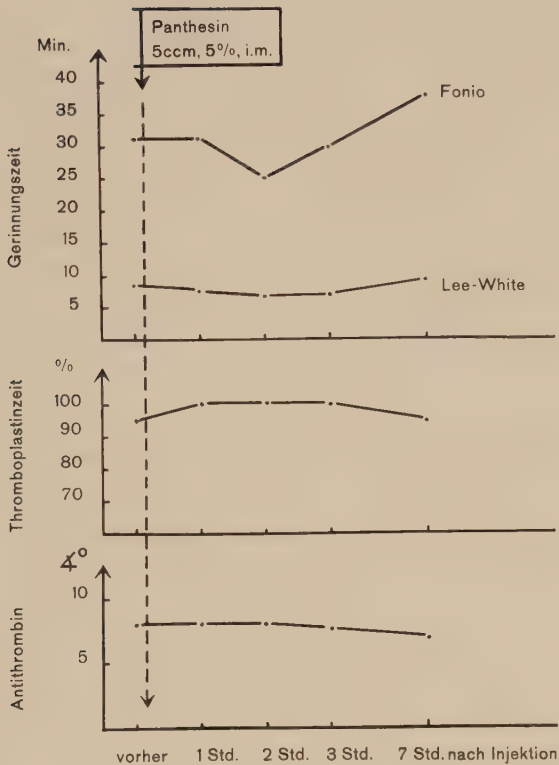


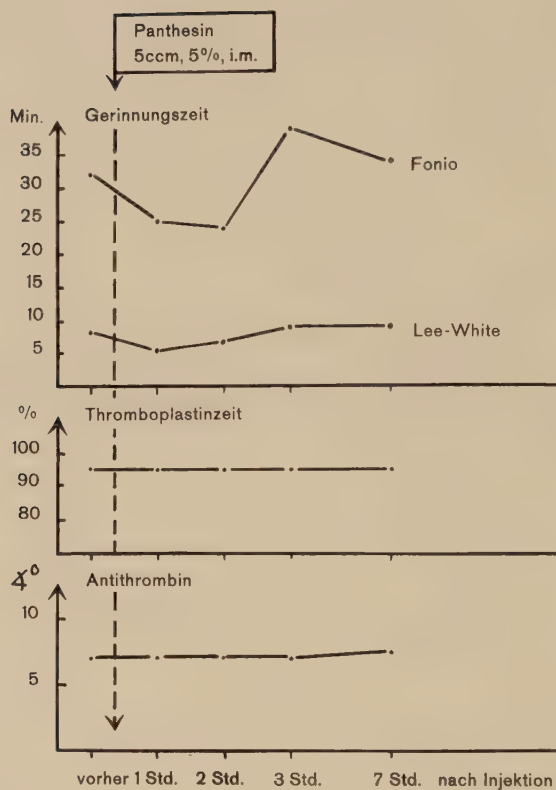
Schwangere Frauen



III. Einfluss von Panthesin auf die Blutwerte in vivo

Bei der Abklärung des Einflusses von Panthesin wurde bei 2 Fällen eine Injektion von 5 cm³ *Panthesin* 5 % intramuskulär vorgenommen. Die Bestimmungen erfolgen vor, eine, zwei, drei und sieben Stunden nach der Panthesin-Verabreichung. Die Resultate sind in den folgenden Abbildungen festgehalten.

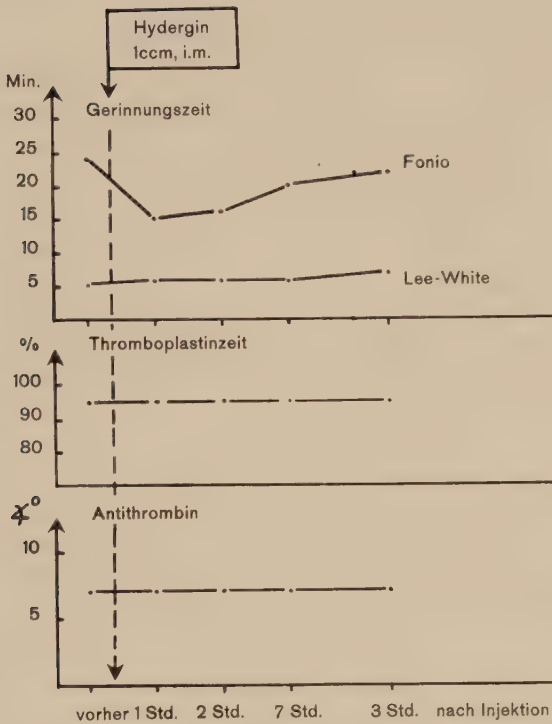


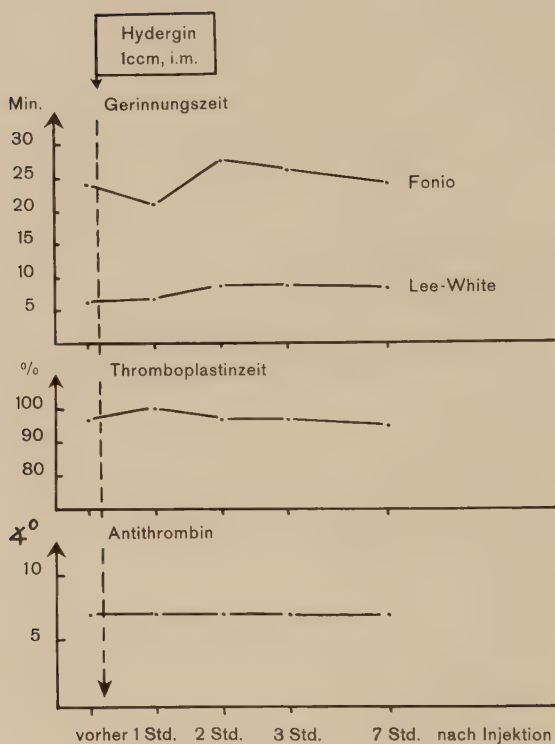


Ausser einer geringen Verkürzung mit anschliessender Verlängerung der Gerinnungszeit nach *Fonio* zeigten sich keine Veränderungen im Gerinnungsablauf.

IV. Einfluss von Hydergin auf die Blutwerte in vivo

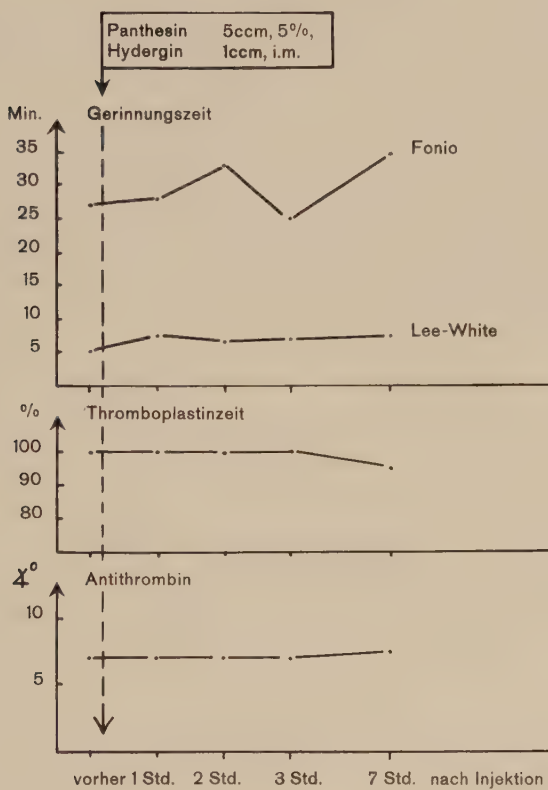
Injektion von 1 cm³ *Hydergin* intramuskulär bei zwei Patientinnen. Die Blutentnahmen werden vor, eine, zwei, drei und sieben Stunden nach der Hydergin-Verabfolgung gemacht. Die Resultate sind in den folgenden zwei Abbildungen zusammengefasst.





Wie aus den Abbildungen ersichtlich ist, zeigten sich auch hier keine signifikanten Unterschiede.

V. Als Letztes soll geprüft werden, ob evtl. eine kombinierte Verabreichung von Panthesin und Hydergin einen Einfluss auf das Gerinnungssystem haben kann. Injektion von 5 cm³ Panthesin 5 % und 1 cm³ Hydergin intramuskulär. Die Bestimmungen erfolgten wie oben.



Auch hier hielten sich alle Werte konstant mit Ausnahme der Gerinnungszeit nach *Fonio*, die Schwankungen zeigte, die aber alle noch im Bereich der Fehlergrenze liegen.

Wir verzichteten absichtlich auf eine weitere Serie von Versuchen, da uns die Resultate alle als sehr eindeutig erschienen, d. h., dass nach maximal dosierter Panthesin- bzw. Hydergin-Verabreichung in vivo kein Einfluss auf die Gerinnungswerte wahrzunehmen war.

Zusammenfassung

Panthesin hat in vitro einen gerinnungsverzögernden Einfluss, in vivo dagegen bei Belastungsversuchen nicht. Hydergin hat weder in vitro noch in vivo einen Einfluss auf die Gerinnungswerte.

Literatur

- Althoff, H.:* Die therapeutische Novocainanwendung in der inneren Medizin, Dresden 1947.
- Aoyama, T.:* Okazama-Igakkai-Zasshi 49, 8 (1937) 571; 49, 21 (1937) 575; 50, 1 (1938) 576; 51, 7 (1939) 799 (Original in Japanisch geschrieben, deutsche Zusammenfassung): zit. nach *Rappert*³.
- Caithaml, W.:*
- ¹ Thrombosebehandlung mit Hydergin, Procain und Panthesin. Zbl. Chir. 79, 1114 (1954).
 - ² Therapeutische Möglichkeiten mit intravenös verabreichten Lokalanästhetika. Zbl. Chir. 79, 1822 (1954).
 - ³ Beitrag zur Therapie der arteriellen Embolie. Langenbecks Arch. klin. Chir. 278, 494 (1954).
 - ⁴ Über die Behandlung der Lungenembolie. Referate der I. Internat. Tagung über Thrombose und Embolie, Basel 1954. Basel 1955, p. 651. Verlag Benno Schwabe, Basel.
- Deutsch, E., Leeb, H.:* Beitrag zur Frage einer kombinierten Thrombosebehandlung mit Panthesin und Marcoumar. Klin. Med. 11, 293 (1956).
- Fleckenstein, A., Hardt, A.:* Der Wirkungsmechanismus der Lokalanästhetika und Antihistaminkörper — ein Permeabilitätsproblem. Klin. Wschr. 27, 360 (1949).
- Hess, W. R.:* Die funktionelle Organisation des vegetativen Nervensystems, Basel 1948.
- v. Kaulla, K. N.:*
- ¹ Über Hyperprothrombinämie. Klin. Wschr. 22, 646 (1943).
 - ² Über künstliche Hypoprothrombinämie und ihre therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten. Klin. Wschr. 22, 205 (1943).
 - ³ Betrachtungen zur postnarkotischen Fibrinolyse. Schweiz. med. Wschr. 77, 313 (1947).
- Keller, M.:* Serienuntersuchungen bei gynäkologischen und puerperalen Fällen mit chemisch-physikalischen und gerinnungsphysiologischen Methoden. Schweiz. med. Wschr. 84, 810 (1954).
- Klupp, H., Mlczech, F.:* Über die Lähmung motorischer Nerven durch Antihistaminsubstanzen. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 209, 87 (1950).
- Koller, Th.:* Zur Frage der Thrombose- und Embolieerkrankung in der Geburtshilfe und Gynaekologie. Schweiz. med. Wschr. 1943, 85.
- Koller, F., Jakob, H.:* Über ein neues, hochaktives Antikoagulans mit protrahierter Wirkung (Marcoumar). Schweiz. med. Wschr. 83, 476 (1953).
- Koncz, J., Marggraf, W.:* Untersuchungen über die vegetativ-nervöse Steuerung des Blutgerinnungssystems. Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. 274, 237 (1953).
- Kresbach, E., Sailer, S.:* Vergleichende Untersuchungen der Blutgerinnung bei der Behandlung von Thrombophlebitiden mit Marcoumar und Panthesin-Hydergin. Wien. klin. Wschr. 67, 346 (1955).
- Leibedseder, F. J.:* Die Veränderungen der ersten Phase der Blutgerinnung durch vegetative Pharmaka (Adrenalin, Dihydroergotamin). Wien. Z. inn. Med. 32, 102 (1951).
- Leriche, R.:* Les embolies de l'artère pulmonaire et des artères des membres, Paris 1947. Edition Masson.
- Merz, W. R.:*
- ¹ Thrombose und Lungenembolie. Helv. Med. Acta Suppl. XXIV ad Vol. 16, Fasc. 3/4, 1949.
 - ² Richtlinien für die antikoagulierende Therapie der schweren postoperativen und postpartalen akuten Venenthrombosen. Schweiz. med. Wschr. 84, 315 (1954).
- Naegeli, Th., Matis, P.:* Die Thromboembolischen Erkrankungen, Stuttgart 1955, p. 38.
- Ochsner, A., De Bakey, M.:* Venous Thrombosis. A Consideration of its Cause, Prevention, Treatment and Sequeleae. J. internat. Chir. 9, 310 (1949).

- Perlick, E.*: Gerinnungsfaktoren und vegetative Regulationen. Referate der I. Internat. Tagung über Thrombose und Embolie, Basel 1954. Basel 1955, p. 142. Verlag Benno Schwabe, Basel.
- Perlick, E., Kalkoff, W.*: Zur Frage der Gerinnungsfaktoren und der Kreislaufregulation. Referate der I. Internat. Tagung über Thrombose und Embolie, Basel 1954. Basel 1955, p. 58. Verlag Benno Schwabe, Basel.
- Peters, H., Seulberger, P., Döring, H.*: Abhängigkeit der Blutgerinnungszeit und der Wirkung gerinnungshemmender Stoffe von der vegetativen Tonuslage. *Chirurg* 25, 1 (1954).
- Rappert, E.*:
¹ Versuch einer neuen Therapie der Thrombose. *Wien. klin. Wschr.* 64, 283 (1952).
² Therapie der Thrombose mit Procain, Panthesin und Hydergin. *Zbl. Chir.* 77, 1729 (1952).
³ Die intravenöse Anwendung der Lokalanästhetika in der Chirurgie. *Acta neuroveget.*, Wien 10, 357 (1954).
⁴ Bei welchen chirurgischen Erkrankungen hat die intravenöse Anwendung der Lokalanästhetika eine Berechtigung? *Schweiz. med. Wschr.* 85, 39 (1955).
⁵ Die Grundlagen der Behandlung der Thrombose mit Panthesin. Referate der I. Internat. Tagung über Thrombose und Embolie, Basel 1954. Basel 1955, p. 644. Verlag Benno Schwabe, Basel.
- Ritter, A.*:
¹ Thrombose und Embolie, Berlin 1955, p. 1.
² Thrombose und Embolie, Berlin 1955, p. 24.
- Rothlin, E.*:
¹ Über Lokalanästhetica und ihre Wirkung auf vegetative Funktionen. *Schweiz. med. Wschr.* 76, 1036 (1946).
² The Pharmacology of the Natural and Dihydrogenated Alkaloids of Ergot. *Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss.* 2, 249 (1946/47).
- Rothlin, E., Bircher, R.*: Allergy, the Autonomic Nervous System and Ergot Alkaloids. *Progr. in Allergy* 3, 434 (1952).
- Rothlin, E., Cerletti, A.*:
¹ Pharmakologie des Hochdrucks. *Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforsch.* 15, 158 (1949).
² Über einige pharmakologische Untersuchungen an Mäusen mit congenitaler Drehsucht. *Helv. physiol. Acta* 10, 319 (1952).
³ Experimentelle Untersuchungen über die cardiale Wirkung hydrierter Mutterkornalkaloide. *Z. exper. Med.* 122, 235 (1953).
- Rothlin, E., Cerletti, A., Emmenegger, H.*: Experimental Psycho-neurogenic Hypertension and its Treatment with Hydrogenated Ergot Alkaloids (Hydergine). *Proc. 3rd Int. Congr. Intern. Med.*, Stockholm 1954. *Acta med. Scand. Suppl.* 312, 27 (1956).
- Semmler, H. J., David, N. A.*: Potentiation of Morphine and L-Isomethadone Analgesia by Dihydrogenated Ergot Alkaloids. *Amer. J. med.* 13, 99 (1952).
- Sigg, K.*: Die therapeutische Anästhesie mit Panthesin. *Schweiz. med. Wschr.* 81, 10 (1951).
- Stoll, A., Hofmann, A.*: Die Dihydroderivate der natürlichen linksdrehenden Mutterkornalkaloide. *Helv. Chim. Acta* 26, 2070 (1943).
- Zetler, G.*: Über die beschleunigende Wirkung des Histamins auf die Blutgerinnung und ihre Beeinflussung durch Antihistaminica. *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* 213, 18 (1951).

Curriculum Vitae

- Geboren: 16. März 1925 zu Stettin (Pommern), Deutschland
- Schulen: Gneisenau Knabenvolksschule, Stettin; 4 Jahre Marienstiftsgymnasium, humanistisch, Stettin; 2 Jahre Public School und Junior High School, New York; 2 Jahre Peter Stuyvestant High School, New York; 3 Jahre Brooklin College, New York; 4 Semester Hunter College, New York; 1 Semester Fordham University, New York; 1 Semester Ursinus College, New York; 5 Semester University of Bridgeport, Connecticut; 4 Semester A.B. (Baccalaureat) 1950; Medizinische Fakultät, Universität Bern, 3 vorklinische Semester, 3 klinische Semester; Medizinische Fakultät, Universität Basel, 4 klinische Semester; Medizinische Fakultät, Universität Wien, 1 klinisches Semester.
- Practica: 2. Chirurgische Klinik (Prof. Heusser), Bürgerspital, Basel, 1 Monat; 2. Medizinische Klinik (Prof. Ludwig), Bürgerspital, Basel, 3 Monate; Coombe Hospital (Dr. Feeney, Master), Dublin, Irland, 3 Monate.
- Dissertation: Frauenspital (Prof. Merz), Universität Basel, 1956.
- Staatsexamen: Medizinische Fakultät, Universität Basel, 1956.
- Assistenzarzt: Emanuel Hospital, Portland, Oregon, U.S.A., 1 Jahr.
- Militärzeit: Kriegsteilnehmer des 2. Weltkrieges von 1943–1945. 1948 als Oberleutnant entlassen. 1953 zum Hauptmann in der Reserve befördert. 1957 zum aktiven Hauptmann im Medical Corps, U.S. Army, ernannt. Truppenarzt bei einem Artillerie Batallion bis Juni 1958, seitdem auf der Chirurgischen Abteilung des 2nd Field Hospital in München zur weiteren Ausbildung tätig. Ab November 1959 auf der Orthopädie als Assistent beschäftigt. Im August 1960 Rückkehr nach U.S.A., um dort im Walter Reed General Hospital, Washington, D.C., eine 3jährige Orthopedic Residency zu absolvieren.

